

「肝臓内科レター第95号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

日々気温がさがって冬の気配が強くなってきました。オミクロン株の第6波、第7波にずいぶん振り回された今年が、第8波の中で終わりつつあります。このような中、先生方にはいつも大変お世話になりありがとうございます。今月号からは、私がこの11月-12月に麻生看護大学校での学生さんへの講義用に作成した配付資料をもとに、肝炎、肝硬変、肝細胞癌の順で肝疾患の重要点のまとめ編を述べていこうと思います。

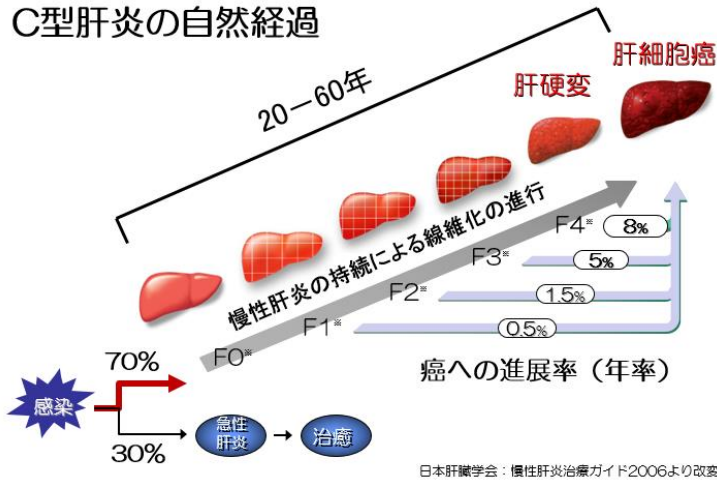
なお、今回からのまとめ編のもとである講義用配付資料は、私の頭の中にあるものを箇条書きにして、過去の講演や肝臓内科レター用に作成した図をつけたもので、文章に引用文献をつけておりません。また、大事な点が抜けているかもしれませんが、そこは講義の際には口頭で述べていた、ということにさせて頂いています。今月は肝炎についてです。

<急性肝炎と慢性肝炎>

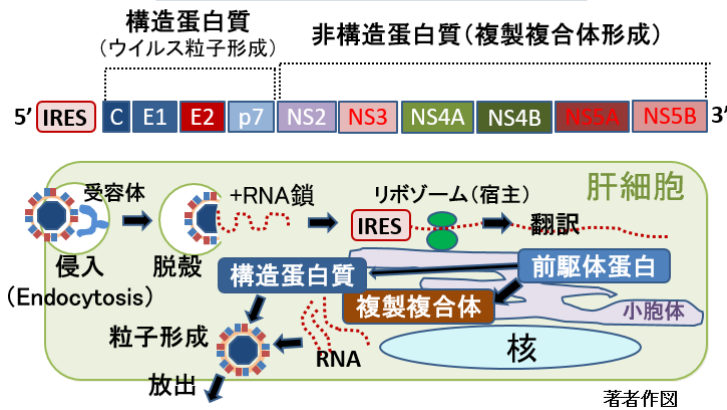
- ・肝炎には急性肝炎と慢性肝炎がある。急性肝炎は急に多くの肝細胞が障害されて黄疸が出るなどするが大体は軽快して寿命に影響しないことが多い。
 - ・肝臓の細胞が障害されている程度の激しさの目安となる数値の代表はALT (GPT)。慢性肝炎ではだいたい30-200IU/ml、急性肝炎では400-10000 IU/ml程度に上昇する。数値が高いほど、慢性肝炎では早く肝硬変に進行することを意味し、急性肝炎では重症化しやすいことを意味する。
 - ・まれにだが、急性肝炎は劇症肝炎という重症の肝炎になり死亡することがある。劇症肝炎の定義は「プロトロンビン時間が40%未満で明らかな意識障害（失見当識）を伴うもの」。
 - ・劇症肝炎では原因不明も多いが、原因の判明が治療につながることはあまりなく、血漿交換やステロイドパルス療法などで重症の時期をしのぎつつ肝臓移植が検討される。
 - ・慢性肝炎はあまり症状がないが、長期間持続すると肝硬変・肝細胞癌につながって寿命に影響する病気である。
- B型肝炎、C型肝炎というウイルス性肝炎、自分の免疫が肝臓を攻撃する自己免疫性肝炎 AIH と原発性胆汁性胆管炎 PBC、飲酒・肥満・2型糖尿病などの生活習慣の問題によるもの、薬物によるものなどがある。
- ・自己免疫性肝炎 AIH は強い倦怠感などの症状で医療機関に受診して比較的強い急性肝障害（症例によっては黄疸が出ることもある）を指摘される、というパターンが多く、原因を調べるための血液検査で抗核抗体や抗平滑筋抗体などの自己抗体を持っていて免疫グロブリンの IgG が高いと強くこの病気を疑い、肝生検を行って肝臓の組織を調べて診断を確定する。だいたいの場合はステロイド（副腎皮質ホルモン）が奏功する。
 - ・原発性胆汁性胆管炎 PBC は別件で採血されて肝障害を指摘されるパターンが多く、血液検査で「抗ミトコンドリア抗体」が陽性だと診断が確定する。肝生検は飯塚病院では行うことが少ない。だいたいの場合は「ウルソデオキシコール酸」という薬が奏功するが、1-2割の患者さんはすでに肝硬変になっていることがある。
 - ・飲酒・肥満・2型糖尿病などによる慢性肝障害の患者さんで、生活習慣の問題を指導によって改善できるのはせいぜい1-2割にすぎない。生活習慣を改善する意欲をもってもらうことが難しい場合が多い。

<C型肝炎>

C型肝炎の自然経過



HCV-RNAの構成とHCV複製略図



・C型肝炎は輸血、他人に使用した医療器具、注射器・注射針の使用（以前の医療、予防注射、覚せい剤の回し打ち）、性交渉などで感染し、3割は自然にウイルスが消失するが7割が持続感染＝慢性肝炎になる。

・C型肝炎ウイルスが持続感染すると慢性肝炎となりいずれ肝硬変・肝細胞癌になる。つまり、持続感染していることがわかったら基本的にウイルス除去治療を行う必要がある。

・C型肝炎ウイルスが除去されなければ発癌の危険度はC型肝炎を持たない人と比べて40-100倍。2000年代までは統計的にはC型肝炎を持っていた人の4分の1は発癌していた。

・7-8年前まで日本ではC型肝炎が多く肝硬変・肝細胞癌の原因の7-8割を占めていたが、C型肝炎ウイルスの複製のしくみの研究が進んだ結果、2014年から副作用が少ない内服薬（DAAs）でウイルスが容易に除去できるようになり劇的に減少している。

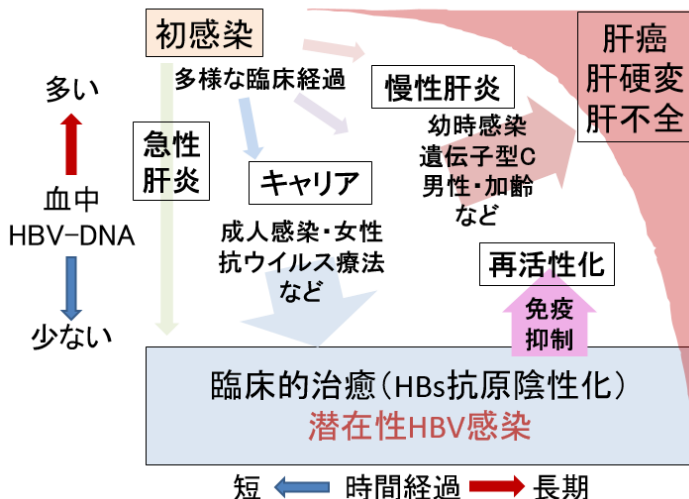
・C型肝炎かどうかはまずHCV抗体を調べる（スクリーニング検査）。これが陽性であれば次に血液中のHCV-RNAを血液のPCR検査で調べる。過去にC型肝炎になったことがあれば抗体が残るので、ウイルスが自然消失したか、治療で除去された人ではHCV抗体陽性でもHCV-RNAは検出されない。

・HCV抗体は中和抗体ではないので抗体があっても再感染の予防にはならない。C型肝炎はヒトの獲得免疫（抗体を作って感染症を治すしくみ）で治すことができないので今のところ有効なワクチンはない。

<B型肝炎>

・B型肝炎は複雑な病態がある。おおまかには成人になって初めて感染すると「急性肝炎」、無症状の「キャリア」、出生時・幼児期に感染すると「慢性肝炎」、これらの肝炎が軽快して時間がたった後に免疫力低下があると発症する「再活性化」の4パターンがある。

B型肝炎ウイルスの感染によるさまざまな病態

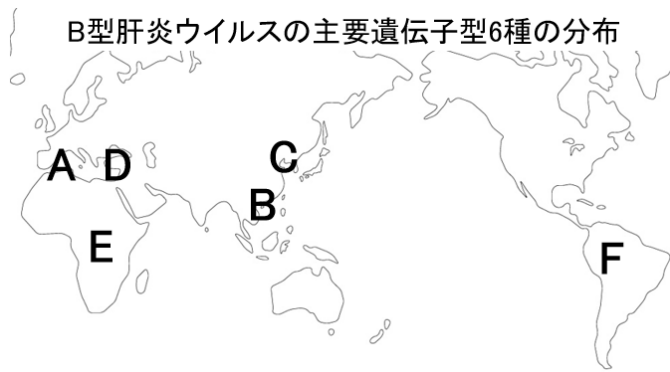


・B型慢性肝炎（幼少期に感染した人）は自然に鎮静化することが多いが1割強の人では肝硬変・肝癌に進展する。発癌リスクは通常の人々の10-20倍。

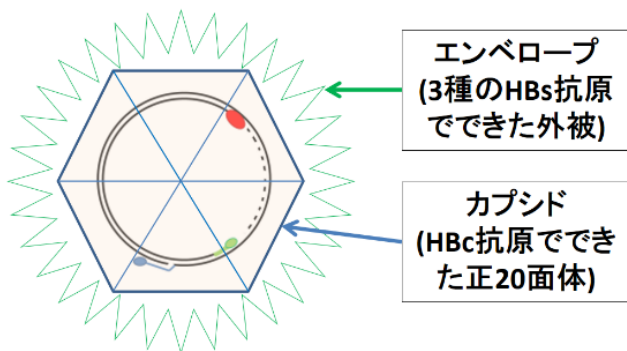
・昭和23-63年の間に幼少期・小児期の予防注射による注射器・針の使いまわしで感染した人がいることがわかっている（最大40万人と言われている）ため訴訟になって和解しており、母子感染でないことが証明できれば給付金が支払われることになっている。

・成人がB型肝炎に感染する＝急性肝炎になるのは性交渉が原因であることが多い。急性B型肝炎は、普

通は治って（臨床的治癒）終わりだが、近年では欧州から遺伝子型（ゲノタイプ）AのB型肝炎が日本に入ってきており成人での感染でも1割が持続感染することが分かっている。



HBV粒子 (Dane粒子)



内に存在している。

「血中 HBV-DNA 量」=血液中のウイルスの量。

・ウイルスの量 (HBV-DNA 量) は対数表示 (log) で表される (現在使用されている単位は log IU/ml)。HBV-DNA 量は「検出せず」「<1.0+」から「>8.0」くらいの幅で表示される。log で数値が 1.0 多ければ 10 倍、2.0 多ければ 100 倍、3.0 多ければ 1000 倍の違いを意味する。4.0logIU/ml くらいから肝臓に炎症が生じる。

・B型肝炎は成人で HBV-DNA 量が多い人ほど肝硬変や肝細胞癌になるリスクが高いことがわかっている。日本では HBV-DNA 量が 3.3logIU/ml (おおまかには血液 1ml あたりウイルス 1 万個くらい) 以上で ALT が 31 IU/ml 以上の方は「核酸アナログ」という B型肝炎ウイルスの増殖を抑える薬を服用することが推奨されている。

・核酸アナログ製剤には「エンテカビル (商品名バラクルードはじめジェネリック多数)」「テノホビル (商品名ベムリディ、テノゼット)」などがある。

・核酸アナログを投与すると血液中の B型肝炎ウイルス (HBV-DNA 量) は 1 か月で 1000 分の 1 ずつくらい減っていく。ほとんどの患者さんで 3 ヶ月以内に HBV-DNA 量の結果が「検出せず」になる。

<B型肝炎の再活性化>

・B型肝炎は、急性肝炎でも慢性肝炎でも一度感染すると、肝細胞の中に B型肝炎ウイルスの複製のもとになる cccDNA という遺伝子が残っており、免疫の抑えが外れると複製が再開して「再活性化」が起きる。水痘と帯状疱疹の関係と同様。

・「再活性化」には、①HBs 抗原陽性で HBV-DNA 量 (血中のウイルス量) が少ない非活動性キャリアにおいて、HBV-DNA 量が再増加することによる肝障害と、②HBs 抗原が陰性化した臨床的には治癒状態と考えられていた「既往感染」において、HBs 抗原再陽性化・HBV-DNA 量再増加がおきる、いわゆる de novo B型肝炎の二つがある。

・B型肝炎には A から J まで 10 種の遺伝子型 (ゲノタイプ) があり、日本ではゲノタイプ B と C が多い。九州は 9 割がゲノタイプ C、1 割がゲノタイプ B である。

・B型肝炎はアジアに多く、日本は例外的にキャリア率が 1%以下だが韓国では 3%以上、中国・台湾では 8%以上ある。

・以前は B型肝炎の母親から生まれた新生児に対してのみワクチン接種されていたが、現在 B型肝炎ワクチンはすべての新生児に打たれるようになった。

・B型肝炎の検査の用語について

「HBs 抗原陽性」=B型肝炎ウイルスに感染しているウイルスが複製されている。

「HBs 抗体陽性」=B型肝炎ウイルスを排除できる免疫がある。ワクチン接種の目的。

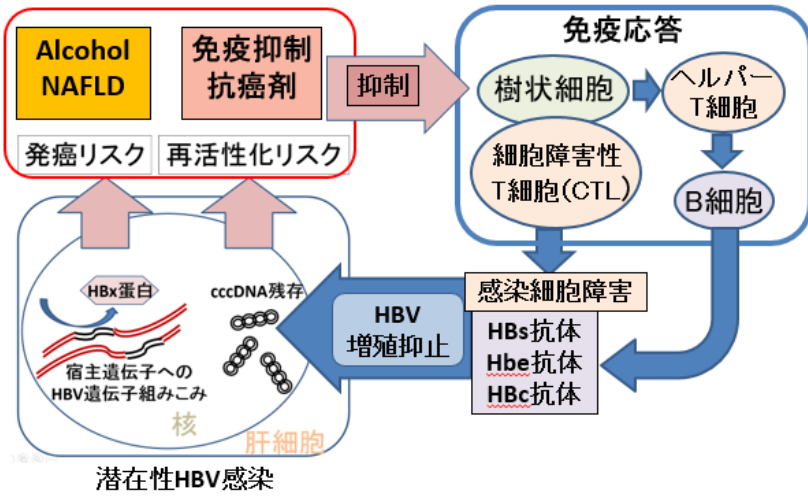
「HBe 抗原陽性」=B型肝炎ウイルスの量が多く、人に感染させやすい。

「HBe 抗体陽性」=B型肝炎ウイルスに対してある程度の免疫反応が起きている。

「HBc 抗体陽性」=B型肝炎ウイルスの遺伝子が肝細胞

・「再活性化」は普通の B 型急性肝炎より劇症化する確率＝死亡率が高い。特に B 細胞性悪性リンパ腫の治療薬「リツキシマブ」の投与によって報告が増えた。


免疫応答によるHBV増殖抑制・潜在性HBV感染に伴うリスク



・再活性化は予防可能なので、化学療法など免疫を弱める治療が行われる場合には事前にリスクを認識して HBs 抗原陰性例で HBs 抗体、HBc 抗体を測定しておくことで対処できる。

・HBs 抗体陽性もしくは HBc 抗体陽性という結果は、過去に B 型肝炎ウイルスに感染したことがあること＝肝細胞内に cccDNA が残っていることを意味する。

次号は肝硬変についてのまとめです。

肝臓内科 外来担当医師 

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00

